



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Ana Sofia Dias Amaral
Fatores de Risco Ambientais na
Esquizofrenia

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Psiquiatria e Saúde Mental

Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutor Rui Coelho

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Revista Brasileira de Psiquiatria

março, 2012

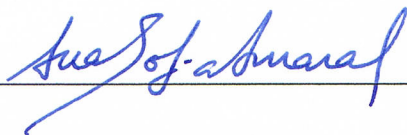
FMUP

Eu, Ana Sofia Dias Amaral,
abaixo assinado, nº mecanográfico 060801184, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado
em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta
integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão,
assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as
frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou
redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 1 / 03 / 2012

Assinatura: _____



Nome: Ana Sofia Dias Amaral

Endereço electrónico: med06184@med.up.pt **Telefone ou Telemóvel:** 919536686

Número do Bilhete de Identidade: 13393663

Título da ~~Dissertação~~/Monografia (cortar o que não interessa):

Fatores de Risco Ambientais na Esquizofrenia

Orientador:

Professor Doutor Rui Manuel Bento de Almeida Coelho

Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projecto:

Psiquiatria e Saúde Mental

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação~~/Monografia (cortar o que não interessar) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 1 / 03 / 2012

Assinatura: _____



**A quem me tem inspirado sempre a fazer mais e melhor.
Possa este trabalho ser deles digno.**

Fatores de Risco Ambientais na Esquizofrenia

Environmental risk factors on Schizophrenia

Ana Sofia Dias Amaral¹, Rui Manuel Bento de Almeida Coelho²

¹ Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

² Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental, Faculdade de Medicina da
Universidade do Porto

Endereço para correspondência:

Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal
Tel. +351 22 551 36 74
Fax +351 22 551 36 75
E-mail: med06184@med.up.pt

Resumo:

Objetivos: Efetuar uma revisão da literatura publicada nos últimos cinco anos relativa ao papel que os fatores ambientais desempenham na etiologia da esquizofrenia.

Métodos: Utilização da base PubMed para pesquisa de artigos entre março de 2006 e março de 2011 e seleção daqueles que eram relevantes para o tema. Outros artigos foram incluídos por sugestão dos autores ou por atualização da bibliografia até janeiro de 2012.

Discussão: Foi analisado o papel de vários fatores ambientais – uso de *cannabis*, vitamina D e fatores nutricionais, infecções pré-natais e citocinas, desenvolvimento fetal, complicações obstétricas e trauma infantil, clima, estações do ano, latitude e idade paterna e ambiente familiar e social, etnia, imigração e ambiente urbano.

Conclusão: A evidência sobre cada um destes potenciais fatores é ainda limitada e, em alguns casos, controversa, não havendo, ainda, dados claros para afirmar que algum deles é, inegavelmente, um fator de risco. Deve continuar a investir-se neste campo, uma vez que fatores de risco ambientais são potencialmente preveníveis e seriam um campo de intervenção na prevenção desta doença.

Palavras-chave: esquizofrenia, transtornos psicóticos, ambiente, fatores de risco, migração, infecção, cannabis, vitamina D, complicações do trabalho de parto, estações do ano, latitude, clima

Abstract:

Aim: Review the data published in the last 5 years about the role played by the environmental risk factors in the etiology of schizophrenia.

Method: Use of PubMed database to search articles between March 2006 and March 2011 and selection of those which were relevant. Extra articles were included by suggestion of the authors or by references updating until January 2012.

Discussion: The role of the following environmental factors was considered – use of *cannabis*, vitamin D and nutritional factors, pre-natal infections and cytokines, fetal development, obstetric complications e child trauma, climate, seasons, latitude and father age and familial and social environment, ethnic origin, immigration and urban environment.

Conclusion: The evidence about each of these potential risk factors is limited yet and, in some cases, controversial. Besides, there are not clear data to state that any of them is undeniably a risk factor. However, we should continue the research in this field, as these environmental risk factors are potentially preventable and would be an important field of intervention in the prevention of this disease.

Key-words: schizophrenia, psychotic disorders, environment, risk factors, migration, infection, cannabis, vitamin D, obstetric labor complications, seasons, latitude, climate

Abreviaturas

AKT1: *alpha serine/threonine-protein kinase*

BDNF: *brain-derived neurotrophic factor*

CNV: *copy number variants*

COMT: catecol-O-metil transferase

DISC1: *disrupted in schizophrenia 1*

HERV: retrovírus endógenos humanos

HLA: *human leukocyte antigen*

IL: interleucina

Met: metionina

MHC: *major histocompatibility complex*

OR: *odds ratio*

RA_{Pop}: risco atribuível populacional

RELN: gene *reelin*

RR: risco relativo

TNF: *tumor necrosis factor*

Val: valina

VDR: *vitamin D receptor*

Contagem de palavras: 5983

Introdução

A esquizofrenia, diagnosticada em cerca de 1% da população mundial[1, 2], é um conjunto de sinais e sintomas de etiologia desconhecida, onde o principal marcador é a psicose.[3] Na sua apresentação mais comum, surge no adolescente ou no adulto jovem na forma de alucinações auditivas e ideação paranoide[3], bem como abolição, amotivação, perturbações afetivas e défices cognitivos[1], principalmente no que concerne à memória de trabalho e atenção[3]. Trata-se, provavelmente, da doença psiquiátrica com mais estigma social associado[2], talvez por serem os episódios de violência que lhe dão cobertura mediática, embora esta não faça parte dos sintomas.[2, 4, 5]

A evidência atual mostra que o processo que conduz à esquizofrenia precede longamente as manifestações da doença[6] – se o mecanismo se inicia no período pré- e perinatal, então a psicose tem de ser vista como um estadio avançado da doença[3] e a intervenção terapêutica poderá ser, nesta fase, já demasiado tardia.[6] Desta forma, os pacientes e as suas famílias, também largamente afetadas, necessitam que a investigação traga mais certezas quanto à etiopatogenia da doença, podendo dessa forma, desenvolver-se tratamentos mais eficazes.[2]

A hereditariedade é elevada e o risco aumenta na proporção em que alguém é mais geneticamente semelhante ao indivíduo afetado, sendo os fatores genéticos responsáveis por 80% da suscetibilidade para a doença. No entanto, não há nenhum gene que seja responsável por tamanha proporção do risco.[7] Considera-se, pois, que se trata de uma doença cujo modo de transmissão é multifatorial – milhares de genes de pequeno efeito e múltiplos fatores ambientais interagem de modo complexo.[7-9] Mas, sendo verdade que o fator de risco mais significativo é ter um familiar em primeiro grau afetado, é também verdade que a maioria dos doentes não tem nenhum caso na família.[9] Por outro lado, qualquer doença psiquiátrica em familiares em primeiro grau representa um aumento do risco.[1] Na verdade, em termos de RA_{pop} só 6% é atribuível a história familiar de esquizofrenia, enquanto 30% se deve a história familiar de qualquer doença psiquiátrica.[1]

No fundo, citando Gilmore, a esquizofrenia pode não passar do preço a pagar pela complexidade do cérebro humano.[9]

Este trabalho centrar-se-á nos fatores de risco ambientais, uma vez que estes parecem representar a maior esperança na prevenção da doença, já que são eles próprios, ao contrário dos fatores genéticos, potencialmente preveníveis.[10, 11]

Métodos

Na base de dados PubMed efetuou-se uma pesquisa com as palavras-chave *schizophrenia* AND *environment*, limitando a busca a artigos em inglês publicados entre março de 2006 e março de 2011. Os 642 artigos resultantes foram submetidos a seleção de acordo com a relevância para o tema em questão, através da leitura do resumo. Foram selecionados todos os resumos que discutissem um ou vários fatores ambientais na etiopatogenia da esquizofrenia, num total de 116. Após leitura completa destes, 87 artigos foram incluídos no texto final. 6 outros artigos foram incluídos por sugestão dos autores contactados e 14 foram incluídos por atualização da bibliografia até janeiro de 2012, num total de 107 artigos.

Discussão

USO DE *CANNABIS*

A COMT é uma enzima que metaboliza a dopamina nas sinapses neuronais, inativando-a.[12, 13] A substituição da metionina por valina no codão 158[11] resulta num aumento de 3 a 4 vezes da sua atividade enzimática.[12, 13] O aumento da atividade da COMT (alelo Val) pode resultar numa combinação de redução da neurotransmissão dopaminérgica no córtex pré-frontal, associada a défices na memória de trabalho, atenção e funções executivas, e níveis aumentados de sinalização dopaminérgica mesolímbica, o que se parece associar com um maior risco de alucinações.[13] Pensa-se também que a *cannabis* pode bloquear as aferências inibitórias aos neurónios dopaminérgicos.[14] Indivíduos consumidores com a variante Val/Val têm um risco maior de esquizofrenia na idade adulta com um RR de 10,9[12], enquanto perante o genótipo Met/Met o RR é de apenas 1,1.[13] O alelo Val tem maior frequência na população africana (0,67) relativamente à população caucasiana (0,48).[12] A adolescência parece ser um período particularmente vulnerável[13], com uma duplicação do risco com consumo aos 18 anos, mas mais de quatro vezes superior quando ocorre aos 16.[14] Além disso, a *cannabis* parece precipitar em quase três anos as primeiras manifestações da doença.[15] Polimorfismos no alelo Val66Met do gene BDNF parecem influenciar a idade dos primeiros sintomas.[15] Em indivíduos de alto risco para a doença, o consumo de *cannabis* provoca diminuição da espessura do córtex cerebral, o que não se verifica nos restantes.[16]

Num estudo conduzido por Kantrowitz em doentes psicóticos, 63% dos caucasianos e 65% dos afro-americanos tinham consumido *cannabis* antes dos 18 anos, parecendo estar associado a

pior curso da doença quando ocorria em afro-americanos.[12] Associa-se também a mau prognóstico[17] com recaídas mais precoces e frequentes e um funcionamento psicossocial mais pobre. Por outro lado, parece haver diminuição dos sintomas negativos ou afetivos.[13]

O efeito dose-resposta parece ser claro, com uma duplicação do risco em fumadores ocasionais (2-4 consumos) e um risco seis vezes superior em utilizadores pesados (mais de 50 consumos).[14]

Apesar de toda a pesquisa, a questão em torno do papel da *cannabis* continua a ser se esta aumenta a suscetibilidade à esquizofrenia ou se, por outro lado, precipita e modifica a expressão da doença em indivíduos já previamente vulneráveis.[7]

VITAMINA D E OUTROS FATORES NUTRICIONAIS

Existe uma janela entre a fecundação e os 24 meses de vida, em que fatores nutricionais afetam o desenvolvimento estrutural e funcional de um organismo.[18] É sabido que indivíduos nascidos no inverno têm maior risco de desenvolver esquizofrenia, pelo que a vitamina D parece ser um candidato óbvio a fator exposicional, devido às suas flutuações sazonais. Sabe-se, também, que ambientes urbanos condicionam maior risco de desenvolvimento da doença e que nesses mesmos ambientes há maior prevalência de hipovitaminose D, por diminuição da atividade exterior e acesso a raios UVB. Além disso, imigrantes africanos em países europeus têm um risco sete vezes superior de incorrer em défices vitamínicos desta natureza.[19] Neste sentido, a vitamina D parece ser um candidato óbvio a fator de risco, uma vez que permite explicar diversas características epidemiológicas da esquizofrenia.[19, 20]

No entanto, não é só nestes grupos que a deficiência ou insuficiência de vitamina D é comum. Na verdade, muitas mulheres grávidas consideradas saudáveis têm alta prevalência de défice de 25-hidroxi-vitamina D, forma de armazenamento e indicador do estado dos níveis de vitamina D.[21]

A vitamina D é uma molécula lipossolúvel, adquirida por exposição solar ou dieta.[18] Hoje em dia, devido ao medo relativamente ao cancro e ao uso de roupas e protetores solares, a exposição é menor, pelo que se torna necessária a suplementação, porque as fontes alimentares são escassas.[18] Por outro lado, latitudes extremas[18, 19, 22], fraca qualidade do ar[18], inverno[18, 19] e pele escura[19] (principalmente em climas frios[23]) diminuem a capacidade da pele sintetizar vitamina D₃, a forma mais biodisponível.[18, 19] O fraco consumo de peixe, principal fonte dietética,

também resulta em baixos níveis séricos.[22] Sabe-se hoje que o VDR se encontra largamente distribuído no cérebro, principalmente na *substancia nigra*, zona rica em neurónios dopaminérgicos[19], e foi mostrado que ratos deficientes em VDR têm alterações nos processos de atenção, aprendizagem e plasticidade sináptica.[19] Também em roedores, a depleção de vitamina D durante a gravidez, nas mães, altera a morfologia cerebral nos filhos: maior volume dos ventrículos laterais e menor espessura cortical, alterações já documentadas na esquizofrenia.[18] Este défice transitório no período pré-natal leva a alterações permanentes na estrutura cerebral, neuroquímica e comportamental do adulto.[23]

Num estudo citado por McGrath *et al.*, baseado nos Registos Psiquiátricos Dinamarqueses, evidenciou-se diminuição dos níveis de 25-hidroxi-vitamina D em filhos de imigrantes. Nestes, o risco de desenvolver esquizofrenia estava associado a concentrações neonatais baixas de 25-hidroxi-vitamina D. No entanto, este estudo mostrou que recém-nascidos com níveis mais elevados também tinham maior risco, o que não era esperado – estes casos podem refletir um subgrupo de indivíduos que converte a 25-hidroxi-vitamina D menos eficientemente em 1,25-dihidroxi-vitamina D[19], a forma ativa da vitamina. Desta forma, níveis de vitamina D reduzidos, mas também aumentados, representariam um fator de risco.[1] Houve replicação destes resultados.[24]

Parece também haver alguma evidência a associar o risco de esquizofrenia à hipovitaminose D pós-natal, nomeadamente até ao segundo ano de vida. Neste contexto, especula-se se a suplementação com vitamina D durante a gravidez poderá diminuir o risco.[19] Num estudo conduzido por Holmes *et al.*, a suplementação elevou significativamente os níveis de vitamina D às 20 e 25 semanas de gestação e aos 3 dias pós-parto, pelo que parece haver benefício na administração de vitamina D, mesmo em mulheres saudáveis.[21] Para que tal medida seja posta em prática, é necessário esclarecer qual a janela crítica durante a qual a hipovitaminose D tem impacto no desenvolvimento cerebral e seu funcionamento.[23] A vitamina D parece ser, portanto, um candidato a fator de risco atrativo numa perspetiva de saúde pública – intervenção barata, segura e simples que poderia prevenir primariamente a esquizofrenia.[23, 25]

Relativamente a outros fatores nutricionais, os resultados de um estudo em homens suecos mostraram que baixo peso e baixo índice de massa corporal em adultos jovens estão fortemente associados a maior risco de esquizofrenia, independentemente de fatores sócio-económicos e um do outro.[26] Também os estudos realizados no contexto de grandes épocas de fome, nomeadamente na Holanda (1944-45) e na China (1959-61), evidenciaram duplicação do risco em crianças concebidas ou em início de gestação nesses períodos.[14, 25, 27, 28] Para além disso, estudos com ratos mostraram que a restrição proteica materna durante a gravidez provoca alterações

persistentes na transmissão dopaminérgica que incluem hiperatividade e aumento da resposta motora à cocaína.[29] Deficiências em micronutrientes como o ácido fólico[14], homocisteína[1, 14] e ferro[14] levam a menor mielinização axonal e aumento dos metabolitos dopaminérgicos.[14] O déficit de folato relaciona-se com alterações epigenéticas no gene RELN, já largamente associado à esquizofrenia.[30] Relativamente ao desenvolvimento cerebral, a deficiência de ácidos gordos ω -3, essenciais ao desenvolvimento cerebral e comportamental, provoca diminuição do peso cerebral, do perímetro cefálico e aumento dos défices cognitivos, alterações que são comuns em crianças que mais tarde desenvolvem esquizofrenia.[22]

Pensa-se que nos últimos meses de gestação, altura de grande desenvolvimento cerebral, a ingestão de ácido fólico é baixa, conduzindo ao abrandamento do crescimento intrauterino – o baixo peso ao nascimento resultante tem sido associado ao desenvolvimento de esquizofrenia.[31]

Por último, a obesidade materna previamente à gravidez parece triplicar o risco.[14] Apesar de inconsistente com a teoria dos défices nutricionais, é preciso ter em atenção que pessoas obesas ingerem frequentemente quantidades inadequadas de micronutrientes, têm diabetes e são mais suscetíveis a experienciar complicações obstétricas.[14]

INFEÇÕES PRÉ-NATAIS E CITOCINAS

A evidência científica suportando a hipótese de infeções pré-natais terem um papel etiológico na esquizofrenia está a aumentar.[32] Os achados imagiológicos indicam que infeções pré-natais estão relacionadas com alargamento do septo pelúcido e diminuição do volume craniano.[28]

A infeção pelo vírus da *Influenza* tem sido a mais frequentemente estudada.[32] Foi verificado que a exposição, documentada serologicamente, a este vírus desde o início da gestação até cerca do meio está associada ao aumento do risco.[32, 33] Brown vai mais longe e afirma que este risco aumenta três vezes se a infeção ocorre até ao meio da gestação e sete vezes se ocorre, especificamente, no primeiro trimestre.[14, 32, 34] Aliás, os dados sugerem que 14% dos casos de esquizofrenia poderiam ser prevenidos se a infeção por *Influenza* fosse evitada durante os primeiros meses de gestação.[32] Para além disto, a infeção por *Influenza* no segundo ou terceiro trimestres parece aumentar a taxa de complicações no parto, outro fator associado à etiologia da esquizofrenia.[33] Outro facto curioso é o complexo amígdalo-hipocampal, afetado pela esquizofrenia, se formar no segundo trimestre de gestação, o mesmo trimestre em que a infeção por

Influenza e consequente febre alta provoca elevado risco de desenvolver doença. Especula-se se a febre alta materna também poderá ser responsável por alterações na sua formação.[35]

Já nos anos 50 se verificou que a infeção aguda por *Toxoplasma*[36], um parasita intra-celular teratogénico do SNC[32], estava frequentemente associada a sintomatologia psiquiátrica.[36] Calcula-se que um terço da população mundial esteja infetada com *T. gondii*[36, 37] e, apesar de até há pouco tempo esta ser considerada uma infeção assintomática[36, 38], sabe-se hoje que se associa a sérias consequências na saúde física e psíquica, principalmente esquizofrenia[36], tendo-se mostrado o aumento da prevalência de anticorpos IgG anti-*T. gondii* em indivíduos esquizofrénicos em vários estudos (OR 2,66-2,73).[37-39] Foi associada com o aumento da taxa de esquizofrenia em indivíduos infetados durante a gravidez[37, 39] ou no período pós-natal[37], nomeadamente, filhos de mães com proporção aumentada de IgM anti-*T. gondii* durante a gravidez desenvolveram esquizofrenia na vida adulta. No entanto, mesmo que esta relação se venha a provar verdadeira, é provável que ocorra apenas numa pequena proporção de indivíduos.[38]

Há relativamente pouco tempo, foi descoberto que existem dois genes no genoma do *T. gondii* que codificam enzimas catalisadoras do passo limitante na síntese da dopamina[36, 39] ou serotonina[39] no tecido cerebral. Curioso, também, é os anti-psicóticos[38] e a vitamina D[40] inibirem a replicação do *T. gondii in vitro*. Vários estudos anteriores em animais, por sua vez, mostram também que este parasita aumenta a concentração de dopamina[39] e diminui a da serotonina.[41]

A rubéola é um teratogéneo do Sistema Nervoso Central (SNC), tal como o *Toxoplasma*, e num estudo baseado na pandemia de 1964 em Nova Iorque, 20% dos indivíduos expostos à rubéola antes do nascimento foram diagnosticados com esquizofrenia na idade adulta, mostrando um risco 10 a 20 vezes superior.[14, 32, 42]

Foi também descrita uma fraca associação entre infeção vírica do SNC por citomegalovírus e paramixovírus na infância e esquizofrenia no adulto.[43] Outros dados mostram que as otites médias agudas (OMA) provocam um risco 6,4 vezes superior de desenvolver alucinações auditivas e que este risco aumenta para 10 vezes se a OMA for do lado da dominância cerebral.[44]

Existem elementos ainda mal caracterizados denominados retrovírus endógenos humanos (HERV) que se encontram no genoma humano, silenciosos. No entanto, infeções pré-natais como a *Influenza*, CMV ou rubéola[45] podem favorecer a ativação e transcrição destes elementos. Observaram-se níveis séricos significativos de proteínas de HERV em 50% dos pacientes.[46] Estas proteínas conduzem a um estado pró-inflamatório crónico, a neurotoxicidade, perda neuronal e

déficit cognitivo.[45, 46] No entanto, são necessários outros estudos para caracterizar estes elementos e estes pacientes.

Mostrou-se, também, que convulsões febris recorrentes entre os 15 e 17 meses podem lesar o hipocampo. Como se sabe, o tamanho do hipocampo encontra-se diminuído aquando das primeiras manifestações da doença e em indivíduos de alto risco. Desta forma, história de convulsões febris associou-se a um aumento de 44% do risco.[47]

Por outro lado, sabe-se que as citocinas e quimiocinas são mediadoras da resposta imune do hospedeiro[32] e reguladoras do desenvolvimento cerebral[48] e que genes relacionados com a resposta inflamatória e com o MHC contribuem para a suscetibilidade a esta doença.[48, 49] De acordo com esta teoria, as citocinas penetram a barreira hemato-encefálica e ligam-se parcialmente a neurónios e células gliais, perturbando a normal sinalização intracelular, neurotransmissão, formação de circuitos neuronais e maturação sináptica, impossibilitando o normal funcionamento cerebral.[48] Neste sentido, após o estudo de uma coorte americana, evidenciou-se que os níveis de IL-8 no segundo trimestre de gestação eram quase o dobro do normal em mães cujos filhos desenvolveram, mais tarde, esquizofrenia.[32, 34] Em relação à IL-1, mostrou-se um desequilíbrio no sentido do excesso de IL-1 no cérebro destes pacientes.[48] Outra observação é a de que uma única injeção materna de IL-6 durante a gravidez provoca anomalias comportamentais semelhantes à esquizofrenia, em animais, e que a administração do anticorpo anti-IL-6 evita estas anomalias.[48] Níveis aumentados de TNF- α no sangue materno no final da gravidez também parecem conferir maior risco.[34, 40]

Parece haver sinergismo entre exposição pré-natal a uma infeção e vulnerabilidade familiar à esquizofrenia, sendo o risco significativamente superior em relação a indivíduos sem história familiar.[42]

Uma visão unificadora desenvolvida por Kinney começa por nos dizer que o resultado de uma agressão imune durante o período fetal pode ver as suas manifestações adiadas pela proteção conferida pelo timo, até à sua involução a partir da puberdade, o que explica a manifestação tardia da doença, se esta tiver origem em agressões pré-natais. Por outro lado, a prevalência de doenças autoimunes (DAI) encontra-se aumentada tanto em pacientes como em familiares e a história pessoal de DAI confere um risco aumentado de 45%[40, 44], enquanto o diagnóstico de esquizofrenia foi associado com uma prevalência de DAI ao longo da vida de 50%, sendo as mais prevalentes a tireotoxicose, doença celíaca, anemia hemolítica, síndrome de Sjögren, entre outras.[44] Esta teoria parece também poder explicar a incidência mais precoce da doença em homens, uma vez que estes são mais suscetíveis à infeção e, a partir da puberdade, há um maior

nível de anticorpos circulantes nas mulheres. No entanto, há um segundo pico de incidência nas mulheres, que pode ser explicado pela diminuição dos níveis estrogénicos na pós-menopausa, uma vez que estes facilitam a defesa contra infeções.[40] Os estrogénios parecem mostrar, também, um papel protetor na esquizofrenia.[8] Não podemos, contudo, esquecer que esta possível etiologia autoimune da psicose pode não passar de uma coincidência, devido ao facto de os genes implicados em ambas as doenças se encontrarem próximos e serem herdados juntos.[44]

Usando um modelo de infeção vírica (poli:C) em ratos, mostrou-se que a infeção vírica em ratos com alterações no gene DISC1, um dos genes mais associados a suscetibilidade para a esquizofrenia, resulta em défices na memória a curto-prazo, reconhecimento de objetos e interação social[50], características encontradas nos doentes esquizofrénicos.

DESENVOLVIMENTO FETAL, COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS E TRAUMA INFANTIL

As complicações obstétricas, como incompatibilidade sanguínea materno-fetal, pré-eclâmpsia, crescimento fetal anormal e hipóxia podem causar uma duplicação do risco.[51] A diabetes gestacional, descolamento placentário, cesariana e baixo peso ao nascimento podem triplicá-lo.[14] Mais, o risco parece aumentar 50% por cada quilograma a menos no peso ao nascimento.[52] No entanto, esta relação entre peso ao nascimento e risco parece ser traduzida por uma curva-J – peso inferior a 2,5kg leva ao aumento de sete vezes o risco, enquanto peso superior a 4,0kg o quadriplica.[52]

Grávidas com infeção por *Influenza* durante o segundo ou terceiro trimestres têm um risco quase cinco vezes superior de ter complicações obstétricas. Por um lado, a exposição materna ao vírus *Influenza*, especialmente durante o segundo trimestre, aumenta o risco de esquizofrenia, por outro, as complicações obstétricas são fatores que aumentam o risco desta doença.[33]

Os estudos mais recentes têm revelado uma associação positiva entre a exposição uterina a infeções, hipóxia, défices nutricionais graves e outros fatores de risco pré-natais e o risco de esquizofrenia, incluindo perturbações das funções executivas, memória de trabalho, memória verbal e anomalias estruturais cerebrais.[28]

Alguns genes, como o AKT1 e BDNF, entre outros, já foram positivamente associados com a esquizofrenia e são regulados parcialmente pela hipóxia.[53] A maior parte das complicações obstétricas graves reportadas por mães de indivíduos esquizofrénicos têm potencial para causar hipóxia no feto ou recém-nascido.[53, 54] A hipóxia fetal parece diminuir o volume do hipocampo

nos doentes[51, 53], e a gravidade das anomalias anatómicas no lobo temporal é maior em doentes com história de hipóxia peri-natal.[51]

A doença hemolítica fetal (DHF), estudada como fator de risco em indivíduos nascidos na era pré-profilaxia, parece aumentar o risco de esquizofrenia, com um RR entre 1,4 e 2,26.[51] O risco relacionado com a DHF é maior no sexo masculino (1,64) do que no sexo feminino (1,07)[14, 51], essencialmente no segundo ou seguintes filhos.[14] Também a incompatibilidade genotípica materno-fetal noutros *loci* como o HLA pode aumentar o risco de doença.[51]

Relativamente à amamentação, especula-se que pode, também, estar relacionada. O leite materno, ao contrário do de vaca e leite em pó, contém grandes quantidades de ácido docosahexaenóico, um ácido gordo polinsaturado, que é um importante constituinte das membranas celulares. Desta forma, a não amamentação pode contribuir para o desenvolvimento de problemas neurocognitivos – tempo de amamentação inferior a duas semanas provoca um risco de 1,73.[14]

Os indivíduos esquizofrénicos mostram atraso do desenvolvimento motor e baixo rendimento escolar mesmo antes do início da doença. Somando isto à evidência histológica de alterações no córtex, vermis cerebeloso, sistema límbico e tronco cerebral, parece haver um componente que afeta o desenvolvimento do indivíduo.[52] Parece ser possível diminuir o risco em indivíduos geneticamente suscetíveis através da monitorização cuidadosa dos períodos pré- e perinatal.[55]

A exposição pré-natal ao chumbo, uma substância neurotóxica, parece estar associada à duplicação do risco de esquizofrenia.[56] Dados preliminares em ratos parecem indicar sinergismo entre a exposição ao chumbo e mutações no gene DISC1, produzindo comportamento semelhante à esquizofrenia.[57]

No que diz respeito ao stress psicossocial materno, este parece conseguir, *per se*, diminuir moderadamente o crescimento fetal e conduzir a um parto pré-termo.[58, 59] Um estudo conduzido tendo por base os Registos Psiquiátricos Israelitas mostrou que em filhos de grávidas expostas à Guerra dos Seis Dias, em 1967, a prevalência de esquizofrenia duplicou.[58] O stress materno durante o primeiro semestre gestacional, particularmente a morte de um parente próximo (pai, irmão, marido ou filho) ou gravidez indesejada, provoca um aumento significativo do risco de esquizofrenia nos filhos de sexo masculino.[28, 59] Por outro lado, o humor deprimido materno parece afetar indivíduos em risco devido a história familiar, mas não é provável que aumente o risco por si só[60] – se uma criança tem um progenitor esquizofrénico o risco aumenta 2,6 vezes[9], no entanto a combinação de um pai com psicose e uma mãe deprimida durante a gestação corresponde

a um OR de 14,2.[60] O stress materno e depressão durante a gravidez estão associados a hiperfuncionamento do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (H-H-SR) e hipersecreção de glicocorticoides. Já foi demonstrado que o hipercortisolismo materno leva a aumento dos níveis de cortisol no feto, o que pode alterar o eixo H-H-SR e perturbar o desenvolvimento fetal.[60]

A exposição pré-concepcional ao tetracloroetileno, um solvente volátil largamente utilizado no processamento de têxteis e limpeza a seco e que atravessa a barreira placentária, parece relacionar-se com a esquizofrenia no adulto.[61]

O papel do trauma infantil tem sido também analisado. Este inclui abuso físico, sexual, emocional e psicológico, bem como negligência e *bullying*[62, 63], sendo a natureza, altura da vida em que ocorre, gravidade e duração do abuso determinantes importantes.[63] A pesquisa mostra que muitos esquizofrênicos foram expostos a um trauma significativo antes ou depois do início da doença, tendo um excesso de experiências vitimizantes relativamente à população geral.[62, 64] Aqueles que experienciam qualquer espécie de abuso antes dos 16 anos são mais propensos a reportar sintomas psicóticos nos três anos seguintes[63], tendo um risco sete vezes superior.[14] Estima-se um risco três vezes maior em crianças abusadas sexualmente.[14] Também indivíduos com história de alucinações têm maior probabilidade de terem sido abusados física e sexualmente (OR 1,7), podendo este aumentar o risco de psicose por desregulação do eixo H-H-SR.[63] No entanto, a evidência respeitante ao trauma é ainda pouco conclusiva e é prematuro inferir relações causais.[14]

CLIMA, ESTAÇÕES DO ANO, LATITUDE E IDADE PATERNA

O nascimento no inverno e início da primavera[14, 65] é, desde há bastante tempo, considerado fator de risco, com um aumento deste risco entre 5 e 15%[14], dependendo da severidade do inverno[7] Por outro lado, a síndrome deficitária da esquizofrenia, situação com predomínio de sintomas negativos, está associada com nascimentos no verão[14], principalmente em junho e julho.[66] Estes resultados têm sido largamente replicados.

Estes dados não podem ser vistos de forma isolada. Existem muitos fatores que podem ser responsáveis por esta sazonalidade, entre os quais temperatura, alimentação, fome, infeções, complicações obstétricas[65], fotoperíodo (solstício de inverno no segundo trimestre gestacional)[20, 67], vitamina D e latitude.[68] Aliás, esta relação é tanto mais significativa quanto maior a latitude[68], em estratos socio-económicos mais baixos[69] e em grupos com baixo consumo de peixe.[22] Os dados parecem ser consistentes apenas para o hemisfério Norte.[67] Para latitudes

idênticas, a prevalência é maior em locais com maior mortalidade infantil e em indivíduos com pele mais escura.[22]

Por outro lado, estudos no Brasil mostraram que nessa população o risco é maior entre maio e julho, com uma associação positiva entre a estação das chuvas e o nascimento de indivíduos mais suscetíveis 3 a 4 meses depois. Neste período, no Brasil, há maior prevalência de vírus respiratórios, como a *Influenza* e *Parainfluenza*. [68] Em Singapura, por exemplo, imediatamente a norte do equador e onde não existem estações do ano, não há qualquer excesso de nascimentos de indivíduos esquizofrênicos em nenhuma estação do ano. Contudo, num estudo realizado em Porto Rico, onde as variações sazonais são ligeiras e nunca há, realmente, frio, continuou a encontrar-se um excesso de nascimentos no inverno, pelo que as temperaturas extremas não são explicação suficiente para este achado.[70]

Outros dados mostram-nos que indivíduos esquizofrênicos nascidos no inverno têm um perímetro cefálico menor ao nascimento, um marcador aproximado do desenvolvimento do SNC.[71]

Indivíduos que habitam cidades mais próximas do equador parecem desenvolver a doença mais precocemente, numa relação linear. A diferença pode chegar a 10 anos mais cedo relativamente a indivíduos que vivem em países afastados do equador. Na base desta observação podem estar vários fatores como o fotoperíodo, clima ou diversidade de agentes patogénicos. Estes fatores podem atuar diretamente no indivíduo ou indiretamente nos genes que influenciam a idade de aparecimento da esquizofrenia – desta forma, podem aumentar o risco de doença ou acelerar a maturação de uma característica relacionada com ela.[72]

Por sua vez, nem a latitude nem as temperaturas altas parecem influenciar o risco relacionado com a idade paterna[73], um fator com evidência sólida[74] de se encontrar positivamente associado com a esquizofrenia, possivelmente por mutações na linha germinativa durante a espermatogénese[73, 75, 76] (mutações *de novo*, quebras nos cromossomas ou CNV de um gene[75]) ou alterações no padrão de *imprinting* – a maioria dos genes sujeitos a *imprinting* expressam-se no cérebro[75] e desempenham um papel chave no desenvolvimento cerebral, além do papel na linguagem e capacidades sociais. Além disso, a idade paterna avançada parece estar associada a esquizofrenia em mulheres, o que pode traduzir o resultado de erros no *imprinting* do cromossoma X paterno.[58] Em pais com idades entre os 45-49 anos, o risco duplica, triplicando quando a idade é superior a 50 anos, comparado com pais menores de 25 anos.[14] Outro estudo aponta para o triplo do risco logo a partir dos 35 anos.[75] Um estudo realizado em Jerusalém mostrou um aumento de 50% no RR por cada década de envelhecimento do pai.[58] A idade paterna

avançada associa-se a défices cognitivos, diminuição da atividade espontânea e menor capacidade de aprendizagem, bem como diminuição da interação social.[14]

AMBIENTE FAMILIAR E SOCIAL, ETNIA, IMIGRAÇÃO E AMBIENTE URBANO VS RURAL

Há evidência consistente que a incidência de esquizofrenia é maior em imigrantes ou minorias étnicas.[11, 77, 78] Um estudo dinamarquês mostrou que todos os indivíduos nascidos no estrangeiro, independentemente da origem, a residirem na Dinamarca antes dos 15 anos tinham risco aumentado de desenvolver esquizofrenia, bem como dinamarqueses a residir no estrangeiro antes do 15.º aniversário.[79] Numa revisão sobre estudos europeus, o RR relacionado com a imigração foi de 2,9, sendo especialmente alto em imigrantes de segunda geração (4,5) e imigrantes de origem africana (4,8).[77, 79, 80] Um estudo holandês mostrou que o risco de psicose em filhos de imigrantes de primeira geração era ainda superior em famílias com sinais de disfunção, má relação entre os adultos ou abuso infantil.[79] Embora esteja bem estabelecido que indivíduos de minorias étnicas têm maior risco de desenvolver psicose, parece ser também claro que o risco é muito superior se os indivíduos dessa minoria vivem em áreas onde são realmente minoritários em comparação com áreas onde uma grande proporção da população pertence a uma minoria.[11, 14, 81-85] O racismo e discriminação, e a forma como são percebidos, podem estar na base destas diferenças.[86, 87] Por outro lado, a identificação positiva com o grupo étnico a que se pertence e o suporte social dentro do grupo parecem atenuar as consequências negativas da discriminação, sendo importantes preditores de doença mental em imigrantes de primeira e segunda geração.[14, 82, 88] Os indivíduos que desenvolvem esquizofrenia parecem identificar-se negativamente com o seu próprio grupo étnico, tentando juntar-se ao grupo dominante, o que aumenta ainda mais o stress relacionado com a frustração de objetivos sociais.[82] Aliás, estes indivíduos têm maior tendência a atribuir as adversidades a um padrão de discriminação racial intencionalmente causado por outros.[83] Por outro lado, num estudo no sul de Londres, áreas em que os britânicos brancos e indivíduos de raça negra e minorias étnicas vivem em grupos mais coesos, menos socialmente fragmentados, a incidência de esquizofrenia é menor[11, 83, 84], sendo o contrário também verdade.[89] Esta desorganização social pode estar associada a perturbações do eixo H-H-SR, cada vez mais relacionadas com a esquizofrenia.[90]

No Reino Unido, há uma elevada prevalência de esquizofrenia nos imigrantes de raça negra originários das Caraíbas e nos seus filhos, com um risco nove vezes superior relativamente à população britânica[83, 91], mas também aumento do risco em 70 e 80%, respetivamente, em

imigrantes asiáticos e outros grupos étnicos de pele branca.[88] Este aumento da prevalência de esquizofrenia foi também mostrado em imigrantes do Suriname, Antilhas Holandesas e Marrocos, na Holanda.[86] No entanto, estudos conduzidos na Jamaica, Trinidad e Tobago e Ilhas Barbados mostraram prevalências semelhantes à população britânica nativa, o que nos leva a pensar que a alta prevalência se deve à imigração.[83, 85] Curiosamente, a população destas ilhas consiste essencialmente em descendentes de imigrantes de há muitas gerações.[85] Dois fatores relacionados com a imigração, o desemprego e separação longa dos pais antes dos 17 anos, foram particularmente associados com o aumento do risco em imigrantes Caribenhos.[86] No geral, indivíduos de raça negra imigrantes em países de raça branca têm maior incidência de esquizofrenia (RR 4,8) do que indivíduos imigrantes de raça branca (RR 2,3) ou do Médio-Oriente (RR 2,2).[83, 92] Tal pode ser explicado pela diminuição de vitamina D naquela população devido à adaptação à vida ocidental.[14] Há, também, uma hipótese que parece associar a imigração a infeções virais: desenvolvimento de psicose em imigrantes originários de países onde certas infeções são raras. Isto é particularmente verdadeiro nos imigrantes Caribenhos no Reino Unido, nas décadas de 50 e 60, altura em que houve um surto de rubéola congénita nesta população.[77]

A posição continuada de subordinado ou falta de sentimento de pertença, a chamada derrota social, pode ser o denominador comum de todos os fatores de risco sociais: níveis competitivos elevados em ambiente urbano, menor oportunidade de emprego para indivíduos com baixo QI, exclusão social experienciada por imigrantes e humilhação de ter sofrido abusos. Esta ideia é compatível com o facto de os imigrantes de segunda geração terem maior risco: é mais humilhante não se ser bem-vindo no próprio país de nascimento do que num país de acolhimento. É importante notar que o conceito de derrota social depende da perspetiva do próprio indivíduo e é fator de risco também para a depressão e dependências.[80] A longa exposição à derrota social e isolamento conduz a sensibilização do sistema dopaminérgico mesolímbico[88], bem como, a hiperatividade dopaminérgica em roedores, consistente com o mecanismo patológico da esquizofrenia.[77] O que importa realçar é que a vulnerabilidade genética para a esquizofrenia pode estar presente em 10 a 20% da população, pelo que a probabilidade de tal se traduzir num fenótipo pode ser fortemente influenciada pela experiência social[80].

O conceito de que as primeiras interações da criança com os pais aumentam a vulnerabilidade para psicopatologia na idade adulta remonta aos anos 30, tendo sido introduzidos os conceitos de «mãe esquizofrenogénica», que pelo seu comportamento induz psicose no filho, e «emoção expressa», em que elevados níveis de crítica, hostilidade ou extremo envolvimento dentro da família podem conduzir a esquizofrenia.[93] A ideia de que as relações familiares causam

esquizofrenia foi abandonada há muito, mas persiste a crença de que fracas relações familiares podem funcionar como fator de stress e exacerbar a doença.[79, 93, 94]

Um bom ambiente na família adotiva parece ser um fator protetor entre os adotados com risco genético.[93, 94] No entanto, quer as crianças adotadas quer não-adotadas, independentemente de existir risco genético, têm maior risco se forem criadas num ambiente sócio-económico desvantajoso.[95] O desemprego dos pais, família monoparental ou ser beneficiário de apoios sociais parecem também tratar-se de fatores de risco[14, 79, 96], traduzindo todos eles uma situação de exclusão social.[96]

Outra questão a ter em conta são os pródromos da doença. Um achado curioso mostrou que, em gémeos dizigóticos, a divergência nas capacidades escolares precede o primeiro surto psicótico em cerca de 10 anos.[80] Pensa-se que as experiências psicóticas subclínicas ou outras expressões de comportamento de risco possam conduzir à estigmatização do indivíduo, o que pode despoletar, depois, a doença psicótica.[97]

O efeito do estado civil solteiro é inversamente proporcional ao número de indivíduos solteiros ou divorciados na vizinhança.[79, 81, 98]

O efeito do nascimento em ambiente urbano tem crescido nas coortes mais recentes[17], sendo mais pronunciado quando o indivíduo tem também história familiar.[99] Consistentemente, a prevalência da esquizofrenia em áreas urbanas é cerca do dobro das áreas rurais.[79, 81, 90, 100] Alguma evidência parece mostrar que a diferença se deve à residência urbana da família, ainda que previamente ao nascimento do indivíduo.[99] Outras perspetivas defendem que esta associação se deve às características da área e não do indivíduo, principalmente, a fragmentação social[81] – desorganização e instabilidade, com ausência de comunicação entre os habitantes.[14] Curiosamente, o efeito do ambiente urbano foi também encontrado no Uganda, ambiente esse que não seria considerado «urbano» à luz dos padrões dos países desenvolvidos, o que parece sugerir que, mais do que alguma característica física, o que é «urbano» é definido pelo próprio indivíduo.[79, 101]

Este excesso de casos relativamente a áreas rurais poderá ser explicado por complicações obstétricas, infeções pré-natais, baixos níveis pré-natais de vitamina D[90], stress ou exposição a tóxicos[99]. A poluição ambiental pode ser um dos mecanismos pelo qual o risco de esquizofrenia se encontra aumentado nestas áreas, nomeadamente devido aos altos níveis de benzeno e devido ao excesso de tráfego[102]. No entanto, são necessários mais estudos para esclarecer estas possíveis relações.

Em indivíduos provenientes de ambientes urbanos e rurais, todos eles submetidos a um modelo de *stress* social, as imagens de ressonância magnética mostraram que a amígdala, que processa as emoções, foi ativada unicamente nos indivíduos provenientes de áreas urbanas, ao passo que, nos indivíduos originários de áreas rurais, era ativado o córtex do cíngulo, que ajuda a regular a amígdala e a processar emoções negativas. Assim, parece ter-se mostrado que as áreas de proveniência dos indivíduos influenciam o processamento cerebral das experiências de *stress* social.[100]

Por outro lado, há ainda alguma controvérsia relativamente ao real efeito do ambiente urbano, uma vez que estes indivíduos tendem a migrar para as cidades (*drift* social), por existir maior anonimato.[7] Aparentemente, o baixo estrato económico é um risco, mas a verdade é que indivíduos doentes têm também tendência a mudar-se para ambientes mais desfavorecidos devido aos défices provocados pela doença[103, 104], mudança essa que, por si só, afeta negativamente a saúde mental[104], como parece ter sido mostrado em zonas de Barcelona.[105]

Conclusão

As causas exatas da esquizofrenia continuam a ser uma incógnita. O facto de só haver descrições claras nos últimos dois séculos pode até sugerir o papel de algum fator precipitante relacionado com a industrialização, urbanização ou aumento da densidade populacional.

Como é que uma doença com óbvias desvantagens, como diminuição da reprodução e aumento da mortalidade permanece tão estável na população mundial continua a ser uma incógnita.[7]

Esta doença, no entanto, tem de deixar de ser encarada apenas como psiquiátrica: os doentes morrem 12 a 15 anos mais cedo do que a população geral, com a diferença a acentuar-se nas últimas décadas – causa maior perda de vidas do que a maioria dos cancros e doenças físicas. Destas, algumas são por suicídio, mas as principais ocorrem por causa física, devido ao menor acesso a cuidados de saúde e maior frequência de fatores de risco (dieta pobre, sedentarismo, tabagismo[106] e síndrome metabólica).[107] A incidência de cancro é, no entanto, menor do que na população geral, talvez porque estes doentes morrem antes de o poderem desenvolver.[54]

Espera-se, nos próximos anos, o desenvolvimento de tratamentos com alvo na vulnerabilidade neurobiológica e preventivos contra fatores ambientais.[1] Até lá, ao invés de exclusão e estigmatização, esperemos que a sociedade trate estes doentes com respeito e dignidade.

Agradecimentos:

Agradeço ao Professor Doutor Rui Coelho a orientação que me prestou em todas as fases deste projecto.

Agradeço à D. Cristina Moura a disponibilidade demonstrada e a facilidade com que resolveu todas as questões burocráticas.

Agradeço aos vários autores que prontamente me enviaram os seus artigos e me sugeriram outros, dos quais, de outra forma, não teria tido conhecimento.

Bibliografia

1. van Os, J., G. Kenis, and B.P. Rutten, *The environment and schizophrenia*. Nature, 2010. 468(7321): p. 203-12.
2. Editorial, *Combating schizophrenia*. Nature, 2010. 468(7321): p. 133.
3. Insel, T.R., *Rethinking schizophrenia*. Nature, 2010. 468(7321): p. 187-93.
4. Friedman, R.A., *Violence and mental illness--how strong is the link?* N Engl J Med, 2006. 355(20): p. 2064-6.
5. Shaw, J., et al., *Rates of mental disorder in people convicted of homicide. National clinical survey*. Br J Psychiatry, 2006. 188: p. 143-7.
6. Meyer-Lindenberg, A., *From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia*. Nature, 2010. 468(7321): p. 194-202.
7. Tandon, R., M.S. Keshavan, and H.A. Nasrallah, *Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology*. Schizophrenia research, 2008. 102(1-3): p. 1-18.
8. Roth, T.L., et al., *Epigenetic mechanisms in schizophrenia*. Biochimica et biophysica acta, 2009. 1790(9): p. 869-77.
9. Gilmore, J.H., *Understanding what causes schizophrenia: a developmental perspective*. The American journal of psychiatry, 2010. 167(1): p. 8-10.
10. Brown, A.S. and J.J. McGrath, *The prevention of schizophrenia*. Schizophrenia bulletin, 2011. 37(2): p. 257-61.
11. Kirkbride, J.B. and P.B. Jones, *The prevention of schizophrenia--what can we learn from eco-epidemiology?* Schizophrenia bulletin, 2011. 37(2): p. 262-71.
12. Kantrowitz, J.T., et al., *Adolescent Cannabis Use, Psychosis and Catechol-O-Methyltransferase Genotype in African Americans and Caucasians*. The Psychiatric quarterly, 2009.
13. Henquet, C., et al., *Gene-environment interplay between cannabis and psychosis*. Schizophrenia bulletin, 2008. 34(6): p. 1111-21.

14. Brown, A.S., *The environment and susceptibility to schizophrenia*. Progress in neurobiology, 2011. 93(1): p. 23-58.
15. Decoster, J., et al., *Age at onset of psychotic disorder: Cannabis, BDNF Val66Met, and sex-specific models of gene-environment interaction*. American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics, 2011.
16. Habets, P., et al., *Reduced cortical thickness as an outcome of differential sensitivity to environmental risks in schizophrenia*. Biological psychiatry, 2011. 69(5): p. 487-94.
17. Schlossberg, K., A. Mavrić, and G. Zalsman, *Environmental risk factors for psychopathology*. Isr J Psychiatry Relat Sci, 2010. 47(2): p. 139-43.
18. Kaludjerovic, J. and R. Vieth, *Relationship between vitamin D during perinatal development and health*. Journal of midwifery & women's health, 2010. 55(6): p. 550-60.
19. McGrath, J.J., et al., *Developmental vitamin D deficiency and risk of schizophrenia: a 10-year update*. Schizophrenia bulletin, 2010. 36(6): p. 1073-8.
20. Schwartz, P.J., *Season of birth in schizophrenia: a maternal-fetal chronobiological hypothesis*. Medical hypotheses, 2011. 76(6): p. 785-93.
21. Holmes, V.A., et al., *Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study*. The British journal of nutrition, 2009. 102(6): p. 876-81.
22. Kinney, D.K., et al., *Relation of schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality, and skin color: a role for prenatal vitamin d deficiency and infections?* Schizophrenia bulletin, 2009. 35(3): p. 582-95.
23. McGrath, J., *Is it time to trial vitamin D supplements for the prevention of schizophrenia?* Acta psychiatrica Scandinavica, 2010. 121(5): p. 321-4.
24. McGrath, J.J., et al., *Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study*. Archives of general psychiatry, 2010. 67(9): p. 889-94.
25. Xu, M.Q., et al., *Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959-1961 Chinese famine*. Schizophrenia bulletin, 2009. 35(3): p. 568-76.

26. Zammit, S., et al., *Height and body mass index in young adulthood and risk of schizophrenia: a longitudinal study of 1 347 520 Swedish men*. Acta psychiatrica Scandinavica, 2007. 116(5): p. 378-85.
27. Lumey, L.H., A.D. Stein, and E. Susser, *Prenatal famine and adult health*. Annual review of public health, 2011. 32: p. 237-62.
28. Bale, T.L., et al., *Early life programming and neurodevelopmental disorders*. Biological psychiatry, 2010. 68(4): p. 314-9.
29. Vucetic, Z., et al., *Early life protein restriction alters dopamine circuitry*. Neuroscience, 2010. 168(2): p. 359-70.
30. Toyokawa, S., et al., *How does the social environment 'get into the mind'? Epigenetics at the intersection of social and psychiatric epidemiology*. Soc Sci Med, 2012. 74(1): p. 67-74.
31. Watson, P.E. and B.W. McDonald, *Seasonal variation of nutrient intake in pregnancy: effects on infant measures and possible influence on diseases related to season of birth*. European journal of clinical nutrition, 2007. 61(11): p. 1271-80.
32. Brown, A.S., *Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia*. Schizophrenia bulletin, 2006. 32(2): p. 200-2.
33. Venables, P.H., et al., *Prenatal influenza exposure and delivery complications: implications for the development of schizophrenia*. Family & community health, 2007. 30(2): p. 151-9.
34. Brown, A.S. and E.J. Derkits, *Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies*. The American journal of psychiatry, 2010. 167(3): p. 261-80.
35. Edwards, M.J., *Hyperthermia in utero due to maternal influenza is an environmental risk factor for schizophrenia*. Congenital anomalies, 2007. 47(3): p. 84-9.
36. Flegr, J., *Influence of latent toxoplasmosis on the phenotype of intermediate hosts*. Folia Parasitol (Praha), 2010. 57(2): p. 81-7.
37. Fekadu, A., T. Shibre, and A.J. Cleare, *Toxoplasmosis as a cause for behaviour disorders--overview of evidence and mechanisms*. Folia parasitologica, 2010. 57(2): p. 105-13.

38. Webster, J.P. and G.A. McConkey, *Toxoplasma gondii*-altered host behaviour: clues as to mechanism of action. *Folia Parasitol (Praha)*, 2010. 57(2): p. 95-104.
39. Yuksel, P., et al., *The role of latent toxoplasmosis in the aetiopathogenesis of schizophrenia--the risk factor or an indication of a contact with cat?* *Folia Parasitol (Praha)*, 2010. 57(2): p. 121-8.
40. Kinney, D.K., et al., *A unifying hypothesis of schizophrenia: abnormal immune system development may help explain roles of prenatal hazards, post-pubertal onset, stress, genes, climate, infections, and brain dysfunction.* *Medical hypotheses*, 2010. 74(3): p. 555-63.
41. Hinze-Selch, D., et al., *The diagnosis of a personality disorder increases the likelihood for seropositivity to Toxoplasma gondii in psychiatric patients.* *Folia Parasitol (Praha)*, 2010. 57(2): p. 129-35.
42. Clarke, M.C., et al., *Evidence for an interaction between familial liability and prenatal exposure to infection in the causation of schizophrenia.* *The American journal of psychiatry*, 2009. 166(9): p. 1025-30.
43. Dalman, C., et al., *Infections in the CNS during childhood and the risk of subsequent psychotic illness: a cohort study of more than one million Swedish subjects.* *The American journal of psychiatry*, 2008. 165(1): p. 59-65.
44. Murphy, B.P., *Beyond the first episode: candidate factors for a risk prediction model of schizophrenia.* *International review of psychiatry*, 2010. 22(2): p. 202-23.
45. Leboyer, M., et al., *Human endogenous retrovirus type W (HERV-W) in schizophrenia: A new avenue of research at the gene-environment interface.* *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 2011.
46. Perron, H., et al., *Endogenous retrovirus type W GAG and envelope protein antigenemia in serum of schizophrenic patients.* *Biological psychiatry*, 2008. 64(12): p. 1019-23.
47. Vestergaard, M. and J. Christensen, *Register-based studies on febrile seizures in Denmark.* *Brain & development*, 2009. 31(5): p. 372-7.

48. Watanabe, Y., T. Someya, and H. Nawa, *Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: evidence from human studies and animal models*. Psychiatry and clinical neurosciences, 2010. 64(3): p. 217-30.
49. Wermter, A.K., et al., *From nature versus nurture, via nature and nurture, to gene x environment interaction in mental disorders*. European child & adolescent psychiatry, 2010. 19(3): p. 199-210.
50. Ibi, D., et al., *Combined effect of neonatal immune activation and mutant DISC1 on phenotypic changes in adulthood*. Behavioural brain research, 2010. 206(1): p. 32-7.
51. Palmer, C.G., *Evidence for maternal-fetal genotype incompatibility as a risk factor for schizophrenia*. Journal of biomedicine & biotechnology, 2010. 2010: p. 576318.
52. Schlotz, W. and D.I. Phillips, *Fetal origins of mental health: evidence and mechanisms*. Brain, behavior, and immunity, 2009. 23(7): p. 905-16.
53. Nicodemus, K.K., et al., *Serious obstetric complications interact with hypoxia-regulated/vascular-expression genes to influence schizophrenia risk*. Molecular psychiatry, 2008. 13(9): p. 873-7.
54. Preti, A. and D.R. Wilson, *Schizophrenia, cancer and obstetric complications in an evolutionary perspective-an empirically based hypothesis*. Psychiatry Investig, 2011. 8(2): p. 77-88.
55. Mittal, V.A., L.M. Ellman, and T.D. Cannon, *Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: the role of obstetric complications*. Schizophrenia bulletin, 2008. 34(6): p. 1083-94.
56. Opler, M.G., et al., *Prenatal exposure to lead, delta-aminolevulinic acid, and schizophrenia: further evidence*. Environ Health Perspect, 2008. 116(11): p. 1586-90.
57. Guilarte, T.R., M. Opler, and M. Pletnikov, *Is lead exposure in early life an environmental risk factor for Schizophrenia? Neurobiological connections and testable hypotheses*. Neurotoxicology, 2012.
58. Perrin, M., et al., *Critical periods and the developmental origins of disease: an epigenetic perspective of schizophrenia*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2010. 1204 Suppl: p. E8-13.

59. Khashan, A.S., et al., *Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events*. Archives of general psychiatry, 2008. 65(2): p. 146-52.
60. Maki, P., et al., *Schizophrenia in the offspring of antenatally depressed mothers in the northern Finland 1966 birth cohort: relationship to family history of psychosis*. The American journal of psychiatry, 2010. 167(1): p. 70-7.
61. Brown Dzubow, R., et al., *Early lifestage exposure and potential developmental susceptibility to tetrachloroethylene*. Birth defects research. Part B, Developmental and reproductive toxicology, 2010. 89(1): p. 50-65.
62. van Zelst, C., *Which environments for G x E? A user perspective on the roles of trauma and structural discrimination in the onset and course of schizophrenia*. Schizophrenia bulletin, 2008. 34(6): p. 1106-10.
63. Morgan, C. and H. Fisher, *Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma--a critical review*. Schizophrenia bulletin, 2007. 33(1): p. 3-10.
64. Gil, A., et al., *The association of child abuse and neglect with adult disability in schizophrenia and the prominent role of physical neglect*. Child abuse & neglect, 2009. 33(9): p. 618-24.
65. Mino, Y. and I. Oshima, *Seasonality of birth in patients with schizophrenia in Japan*. Psychiatry and clinical neurosciences, 2006. 60(2): p. 249-52.
66. Kallel, L., et al., *Summer birth and deficit schizophrenia in Tunisia*. Psychiatry research, 2007. 152(2-3): p. 273-5.
67. Marzullo, G. and F.C. Fraser, *Conception season and cerebral asymmetries among American baseball players: implications for the seasonal birth effect in schizophrenia*. Psychiatry research, 2009. 167(3): p. 287-93.
68. Messias, E., et al., *Season of birth and schizophrenia in Northeast Brazil: relationship to rainfall*. The Journal of nervous and mental disease, 2006. 194(11): p. 870-3.

69. Gallagher, B.J., 3rd, et al., *Schizophrenic subtype, seasonality of birth and social class: a preliminary analysis*. European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists, 2007. 22(2): p. 123-8.
70. Carrion-Baralt, J.R., et al., *Seasonality effects on schizophrenic births in multiplex families in a tropical island*. Psychiatry research, 2006. 142(1): p. 93-7.
71. Takagai, S., et al., *Increased rate of birth complications and small head size at birth in winter-born male patients with schizophrenia*. Schizophrenia research, 2006. 83(2-3): p. 303-5.
72. Shaner, A., G. Miller, and J. Mintz, *Evidence of a latitudinal gradient in the age at onset of schizophrenia*. Schizophrenia research, 2007. 94(1-3): p. 58-63.
73. Cheng, J.Y., et al., *Meta-regression analysis using latitude as moderator of paternal age related schizophrenia risk: high ambient temperature induced de novo mutations or is it related to the cold?* Schizophrenia research, 2008. 99(1-3): p. 71-6.
74. van Os, J., B.P. Rutten, and R. Poulton, *Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions*. Schizophrenia bulletin, 2008. 34(6): p. 1066-82.
75. Rutten, B.P. and J. Mill, *Epigenetic mediation of environmental influences in major psychotic disorders*. Schizophrenia bulletin, 2009. 35(6): p. 1045-56.
76. Naserbakht, M., et al., *Advanced paternal age is a risk factor for schizophrenia in Iranians*. Ann Gen Psychiatry, 2011. 10: p. 15.
77. Morgan, C., et al., *Migration, ethnicity, and psychosis: toward a sociodevelopmental model*. Schizophrenia bulletin, 2010. 36(4): p. 655-64.
78. Abed, R.T. and M.J. Abbas, *A reformulation of the social brain theory for schizophrenia: the case for out-group intolerance*. Perspect Biol Med, 2011. 54(2): p. 132-51.
79. Cantor-Graae, E., *The contribution of social factors to the development of schizophrenia: a review of recent findings*. Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie, 2007. 52(5): p. 277-86.

80. Selten, J.P. and E. Cantor-Graae, *Hypothesis: social defeat is a risk factor for schizophrenia?* The British journal of psychiatry. Supplement, 2007. 51: p. s9-12.
81. Zammit, S., et al., *Individuals, schools, and neighborhood: a multilevel longitudinal study of variation in incidence of psychotic disorders.* Archives of general psychiatry, 2010. 67(9): p. 914-22.
82. Veling, W., et al., *Ethnic identity and the risk of schizophrenia in ethnic minorities: a case-control study.* Schizophrenia bulletin, 2010. 36(6): p. 1149-56.
83. Pinto, R., M. Ashworth, and R. Jones, *Schizophrenia in black Caribbeans living in the UK: an exploration of underlying causes of the high incidence rate.* The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners, 2008. 58(551): p. 429-34.
84. Kirkbride, J.B., et al., *Neighbourhood-level effects on psychoses: re-examining the role of context.* Psychological medicine, 2007. 37(10): p. 1413-25.
85. Dealberto, M.J., *Why are immigrants at increased risk for psychosis? Vitamin D insufficiency, epigenetic mechanisms, or both?* Medical hypotheses, 2007. 68(2): p. 259-67.
86. Fearon, P. and C. Morgan, *Environmental factors in schizophrenia: the role of migrant studies.* Schizophrenia bulletin, 2006. 32(3): p. 405-8.
87. Seeman, M.V., *Canada: psychosis in the immigrant Caribbean population.* Int J Soc Psychiatry, 2011. 57(5): p. 462-70.
88. Coid, J.W., et al., *Raised incidence rates of all psychoses among migrant groups: findings from the East London first episode psychosis study.* Archives of general psychiatry, 2008. 65(11): p. 1250-8.
89. Kirkbride, J.B., et al., *Neighbourhood variation in the incidence of psychotic disorders in Southeast London.* Social psychiatry and psychiatric epidemiology, 2007. 42(6): p. 438-45.
90. Kelly, B.D., et al., *Schizophrenia and the city: A review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland.* Schizophrenia research, 2010. 116(1): p. 75-89.
91. Kirkbride, J.B., et al., *Psychoses, ethnicity and socio-economic status.* The British journal of psychiatry : the journal of mental science, 2008. 193(1): p. 18-24.

92. Kirkbride, J.B., et al., *Testing the association between the incidence of schizophrenia and social capital in an urban area*. Psychological medicine, 2008. 38(8): p. 1083-94.
93. Weiser, M., et al., *Self-report of family functioning and risk for psychotic disorders in male adolescents with behavioural disturbances*. Acta psychiatrica Scandinavica, 2008. 117(3): p. 225-31.
94. Ierago, L., et al., *Adoption, family relations and psychotic symptoms among Palauan adolescents who are genetically at risk for developing schizophrenia*. Social psychiatry and psychiatric epidemiology, 2010. 45(12): p. 1105-14.
95. Wicks, S., A. Hjern, and C. Dalman, *Social risk or genetic liability for psychosis? A study of children born in Sweden and reared by adoptive parents*. The American journal of psychiatry, 2010. 167(10): p. 1240-6.
96. Wicks, S., et al., *Social adversity in childhood and the risk of developing psychosis: a national cohort study*. The American journal of psychiatry, 2005. 162(9): p. 1652-7.
97. van Zelst, C., *Stigmatization as an environmental risk in schizophrenia: a user perspective*. Schizophrenia bulletin, 2009. 35(2): p. 293-6.
98. Allardyce, J. and J. Boydell, *Review: the wider social environment and schizophrenia*. Schizophrenia bulletin, 2006. 32(4): p. 592-8.
99. Pedersen, C.B. and P.B. Mortensen, *Are the cause(s) responsible for urban-rural differences in schizophrenia risk rooted in families or in individuals?* American journal of epidemiology, 2006. 163(11): p. 971-8.
100. Lederbogen, F., et al., *City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans*. Nature, 2011. 474(7352): p. 498-501.
101. Lundberg, P., et al., *Urbanicity of place of birth and symptoms of psychosis, depression and anxiety in Uganda*. The British journal of psychiatry : the journal of mental science, 2009. 195(2): p. 156-62.
102. Ross, C.M., *Epigenetics, traffic and firewood*. Schizophrenia research, 2009. 109(1-3): p. 193.

103. Jarvis, G.E., *The social causes of psychosis in North American psychiatry: a review of a disappearing literature*. Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie, 2007. 52(5): p. 287-94.
104. DeVerteuil, G., et al., *Mental health and the city: intra-urban mobility among individuals with schizophrenia*. Health & place, 2007. 13(2): p. 310-23.
105. Tizon, J.L., et al., *Neighborhood differences in psychoses: prevalence of psychotic disorders in two socially-differentiated metropolitan areas of Barcelona*. Schizophrenia research, 2009. 112(1-3): p. 143-8.
106. van Os, J. and S. Kapur, *Schizophrenia*. Lancet, 2009. 374(9690): p. 635-45.
107. Baune, B.T. and J. Thome, *Translational research approach to biological and modifiable risk factors of psychosis and affective disorders*. The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 2011. 12 Suppl 1: p. 28-34.

ANEXO

Normas de Publicação da Revista Brasileira de Psiquiatria (<http://www.scielo.br/revistas/rbp/pinstruc.htm>)



A *Revista Brasileira de Psiquiatria* (RBP) – ISSN 1516-4446 – é uma publicação trimestral da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP), com a finalidade publicar trabalhos originais de todas as áreas da psiquiatria, com ênfase às áreas de saúde pública, epidemiologia clínica, ciências básicas e problemas de saúde mental relevantes em nosso meio. Além dos números regulares, a RBP publica dois suplementos anuais, voltados principalmente à atualização clínica. Na seleção dos artigos para publicação, avaliam-se a originalidade, a relevância do tema e a qualidade da metodologia científica utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pela revista. Todos os artigos publicados serão revisados por pareceristas anônimos. A decisão sobre a aceitação do artigo para publicação ocorrerá, sempre que possível, no prazo de três meses a partir da data de seu recebimento. O conteúdo do material enviado para publicação na RBP não poderá ter sido publicado anteriormente, nem submetido para publicação em outras revistas. Para serem publicados em outras revistas, ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos Editores. Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. Artigos de revisão, atualização ou cartas devem ser redigidos em inglês, português ou espanhol. Artigos originais e comunicações breves devem ser redigidos apenas em inglês. O artigo deve se enquadrar em uma das diferentes categorias de artigos da revista.

São aceitos para publicação:

[...]

Artigos de revisão: preferencialmente solicitados pelos Editores a especialistas da área. Submissões serão bem-vindas mediante consulta prévia aos Editores com apresentação do tema e resumo (abstract). Esses artigos são avaliações sistemáticas, críticas, das fontes da literatura e dos dados, destinando-se a englobar e avaliar criticamente os conhecimentos disponíveis sobre determinado tema, comentando trabalhos de outros autores. A

estratégia de busca e o processo de seleção devem ser descritos em detalhes no artigo, inclusive uma descrição dos critérios de inclusão/exclusão; devem ter até 6.000 palavras, excluindo-se tabelas, figuras e referências. A soma de tabelas e figuras não deve ultrapassar o total de 6 (seis). Não há limite para o número de referências bibliográficas. O texto do artigo deve conter Introdução, Método, Discussão, Conclusão e outras subdivisões, se necessárias (Ex: "Quadro clínico", "Tratamento"). Esses artigos devem apresentar resumo estruturado com no máximo 200 palavras e subdivisões obedecendo a apresentação formal do artigo: Objetivo (Objective), Método (Method), Discussão (Discussion) e Conclusões (Conclusions).

[...]

Preparo do manuscrito:

Página de identificação: Deve conter: a) Título do artigo, em português (ou espanhol) e inglês, que deverá ser conciso, porém informativo; b) resumo do título do artigo com cerca de 40 caracteres para a vinheta de identificação (running title); c) nome completo de cada autor e afiliação institucional; d) nome do departamento e instituição aos quais o trabalho deve ser atribuído; e) nome, endereço, fax e e-mail do autor responsável e a quem deve ser encaminhada correspondência; f) fontes de auxílio à pesquisa (financiamento). Todo o apoio financeiro e material para a pesquisa e o trabalho deve ser clara e completamente identificado na tabela Financiamento e Conflitos de Interesse do manuscrito (logo abaixo). O papel específico da organização financiadora ou patrocinadora em cada um dos seguintes aspectos deve ser especificado: desenho e condução do estudo; coleta, gerenciamento e interpretação dos dados; e preparação, revisão ou aprovação do manuscrito; g) potenciais conflitos de interesse. Pode existir um conflito de interesse

quando um autor – ou a instituição ou o empregador do autor – possui relações ou filiações financeiras ou pessoais que poderiam influenciar ou enviesar as decisões, trabalho ou artigo do autor. Solicita-se que todos os autores declarem todos os potenciais conflitos de interesse no formato da tabela Financiamento e Conflitos de Interesse (a seguir), incluindo interesses financeiros e relações e filiações específicas – além daquelas filiações listadas na página de título do artigo – relevantes para o assunto do seu artigo.

Resumo e descritores: A segunda página deve conter o resumo, em português (ou espanhol) e inglês, de não mais que 200 palavras para artigos originais, de revisão, comunicações breves e artigos de atualização. Deve ser estruturado, destacando os objetivos do estudo, métodos, principais resultados apresentando dados significativos e as conclusões. Abaixo do resumo, especificar os descritores (palavras-chave) que definam o assunto do trabalho.

Texto: Deverá obedecer à estrutura exigida para cada categoria de artigo. Em todas as categorias a citação dos autores no texto deverá ser numérica e sequencial, utilizando algarismos arábicos entre parênteses e sobrescritos, evitando indicar o nome dos autores. Citações no texto e referências citadas em legendas de tabelas e figuras devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto, com algarismos arábicos (números índices). Deve-se incluir apenas o número da referência, sem outras informações.

Abreviações: As abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização.

Em seguida, não se deve repetir o nome por extenso.

Agradecimentos: Devem incluir a colaboração de pessoas, grupos ou instituições que merecem reconhecimento, mas que não têm justificadas suas inclusões como autoras; agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico, etc.

Referências: Devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com números arábicos. A apresentação deverá estar baseada no formato denominado "Vancouver Style", conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine e disponibilizados no endereço:
<ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>

Envio do manuscrito:

As submissões devem ser feitas on-line no endereço: <http://mc.manuscriptcentral.com/rbp>. É imprescindível que a permissão para reprodução do material e as cartas com a aprovação de um Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho – quando referente a intervenções (diagnósticas ou terapêuticas) em seres humanos – e aquela assinada por todos os autores em que se afirme o ineditismo do trabalho sejam enviadas por fax à RBP (fax número: 11 5579-6210).

Associação Brasileira de Psiquiatria
Rua Pedro de Toledo, 967 casa 1
04039-032 São Paulo SP Brasil
Tel.: +55 11 5081-6799
Fax: +55 11 5579-6210



rbp@abpbrasil.org.br